

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Linfoma B Difuso de Grandes Células Esclerosante do Mediastino

Mediastinal Diffuse Large-cell Lymphoma With Sclerosis

M^a TERESA MAGALHÃES GODINHO¹, JOÃO PAULO FERNANDES², MADALENA RAMOS³,
EMÍLIO MOREIRA¹, FRANCISCO FÉLIX¹

RESUMO

Objectivos: Estabelecer a apresentação clínica, diagnóstico, tratamento e prognóstico do linfoma B difuso de grandes células esclerosante do mediastino. Apesar de conhecido desde 1980, este linfoma B de alto grau de malignidade com origem no timo, é, ainda hoje, muitas vezes confundido com tumores germinativos, carcinoma do timo, ou Doença de Hodgkin e correlacionado com um mau prognóstico. **Métodos:** Revisão de 12 doentes com Linfoma difuso de grandes células do mediastino anterior, diagnosticados no nosso Serviço entre 1993 e Junho de 2000. **Resultados:** O grupo é constituído por 10 mulheres e 2 homens, com idades compreendidas entre os 17 e os 59 anos (média 28; mediana 24). Todos os doentes eram sintomáticos. A radiografia do tórax mostrava uma massa de grandes dimensões, situada no mediastino anterior, por vezes acompanhada de derrame pleural (4 doentes) e/ou pericárdico (2

ABSTRACT

Objective: To assess the clinical presentation, diagnosis, treatment and prognosis of mediastinal diffuse large-cell lymphoma with sclerosis. Although known since 1980, this high-grade B-cell lymphoma of thymic origin is still often misdiagnosed for germi-noma, thymic carcinoma or Hodgkin's disease and correlated with a poor prognosis. **Methods:** We reviewed the records of 12 patients with diffuse large-cell lymphoma of the anterior mediastinum operated in our Department between 1993 and 2000 (June). **Results:** The group comprises 10 women and 2 men, whose ages range from 17 to 59 years (mean : 28; median 24). All patients were symptomatic. Chest X-ray showed a bulky mass in the anterior mediastinum with pleural (4 patients) and/or pericardial effusions (2 patients). Areas of fluid attenuation and necrosis were evident in CT scan.

¹ Serviço de Cirurgia Torácica, Hospital de Pulido Valente, Lisboa, Portugal

² Serviço de Hematologia, Hospital de Sto António dos Capuchos, Lisboa, Portugal

³ Serviço de Anatomia Patológica, Hospital de Pulido Valente, Lisboa, Portugal

Recebido para publicação: 01. 03. 7

Aceite para publicação: 01. 04. 2

doentes). Na TAC torácica, eram visíveis áreas de atenuação hídrica e de necrose. Três doentes fizeram Ressonância Magnética do tórax. Analiticamente, estes casos caracterizaram-se por valores elevados da LDH sérica, com $\beta 2$ microglobulina normal. As biópsias foram realizadas por mediastinotomia anterior em 9 doentes e por toracotomia lateral nos outros 3. Anatomo-patologicamente foram identificados aspectos característicos dos Linfomas difusos de grandes células com esclerose e a origem B confirmada por imuno-histoquímica. Os doentes foram submetidos a Quimioterapia (CHOP) e Radioterapia (35-45 Gy). A taxa de remissão completa foi de 75%. Nove doentes estão vivos e livres de doença 6 meses a 7 anos após o diagnóstico. Conclusão: O Linfoma difuso de grandes células esclerosante do mediastino apresenta-se como um tumor volumoso do mediastino anterior, essencialmente na mulher jovem. Os doentes são habitualmente sintomáticos. A radiografia de tórax e a TAC mostram uma massa de grandes dimensões, no mediastino anterior, com áreas de necrose. O prognóstico deste grupo de doentes, na nossa experiência, parece melhor do que o de outras formas de Linfomas não Hodgkin, com Quimioterapia intensiva e Radioterapia de consolidação.

REV PORT PNEUMOL 2001; VII (2): 125-137

Palavras-chave: Mediastino, Tumores do mediastino, Linfoma não Hodgkin, Linfoma esclerosante.

MR imaging was performed in 3 patients. Bioptic specimens were obtained by anterior mediastinotomy (9 patients) or lateral thoracotomy (3 patients). Characteristic aspects of diffuse large-cell lymphoma with sclerosis were identified and B-cell origin was confirmed immunohistochemically. Patients were treated by chemotherapy (CHOP) and radiotherapy (35-45GY). The complete remission rate is 75%. 9 patients are alive and free of disease 6 months to 7 years after diagnosis.

Conclusion: Mediastinal diffuse large-cell lymphoma with sclerosis presents as a bulky tumour of anterior mediastinum predominantly in young females. Patients are usually symptomatic. Chest X-ray and CT scan disclose a large mass in the anterior mediastinum with areas of necrosis. The prognosis of this subset of patients, in our experience, tend to be better than for other forms of non-Hodgkin's lymphoma, with high-grade chemotherapy and consolidation radiotherapy.

REV PORT PNEUMOL 2001; VII (2): 125-137

Key-words: Mediastinum, Mediastinal tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, Large-cell lymphoma.

INTRODUÇÃO

O Linfoma B de grandes células primitivo do mediastino é um subtipo dos Linfomas de grandes células, reconhecido pela *European-American Classification of Lymphoid Neoplasms*⁷, constituindo uma entidade clínico-patológica individualizada.

Em 1980, Lichtenstein AK e col.¹³ no seu artigo intitulado "Primary mediastinal Lymphoma in Adults", referem que 47% dos seus casos (8/17) apresentavam graus variáveis de esclerose. Um ano mais tarde, Miller e col.¹⁵ fazem alusão a um "linfoma histiocítico difuso com esclerose" e descrevem a sua apresentação mediastínica frequente, acompanhada de síndrome cava superior.

A designação de Linfoma difuso de grandes células esclerosante do mediastino foi introduzida por Perrone e col.¹⁷, em 1986, num estudo clínico-patológico de 60 casos e desde então passou a ser regularmente utilizada. (Fig.1)

No mesmo ano, Addis e Isaacson¹ estabeleciam a origem B deste linfoma e postulavam que esta forma de linfoma se desenvolve no timo, a partir da sua população nativa de células B.

Depois destes primeiros artigos, muitos outros foram publicados e o linfoma primitivo de grandes células esclerosante do mediastino é agora reconhecido como uma entidade com características clínicas, morfológicas e imuno-histoquímicas distintas^{2,3,8,9,11,12,14,22}. No entanto, é ainda frequente que seja

LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS ESCLEROSANTE DO MADIASTINO

- 1980 : Lichtenstein e col. : 1ª referência a "Primary Mediastinal Lymphoma in Adults" com graus variáveis de esclerose.
- 1981 : Miller e col. : apresentação mediastínica frequente com síndrome da veia cava superior.
- 1986 : Perrone e col. : "Mediastinal diffuse large-cell lymphoma with sclerosis"
- 1986 : Addis e Isaacson : origem nas células B do Timo.

Fig. 1 – Primeiras referências ao Linfoma B difuso de grandes células (LDGC) esclerosante do mediastino (anos 80).

confundido com germinomas, carcinomas do timo ou Doença de Hodgkin, e é em regra relacionado com um mau prognóstico^{4,15}.

Neste artigo, descrevemos um grupo de 12 doentes com Linfoma B primitivo esclerosante do mediastino, observados num período de 7 anos. Com base na nossa experiência, pretendemos mostrar a apresentação clínica, diagnóstico, tratamento e prognóstico deste tipo de linfoma.

MATERIAL E MÉTODOS

De 75 tumores malignos do mediastino anterior, observados entre 1993 e Junho de 2000, 46 eram linfomas (12 Doença de Hodgkin, 34 linfomas não Hodgkin); 12 destes linfomas foram classificados como linfomas B difusos esclerosantes (Fig.2).

São estes 12 casos que constituem o tema do nosso artigo. Foram revistos os processos clínicos destes doentes, as radiografias, TACs, Ressonâncias Magnéticas e Cintigrafias com Ga, quando existentes e todas as biópsias destes tumores. Os doentes foram classificados segundo o Sistema de Estadiamento Ann Arbor e Índice de Prognóstico Internacional.

Registámos as terapêuticas realizadas, o *follow-up* e os resultados. A sobrevivência foi calculada pelo método actuarial.

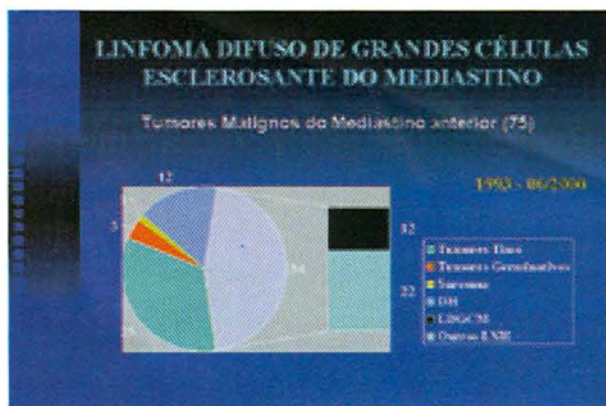


Fig. 2 – Importância do Linfoma B esclerosante do mediastino nos tumores malignos do mediastino anterior, entre 1993 e Junho de 2000 (experiência pessoal).

RESULTADOS

O grupo é constituído por 2 homens e 10 mulheres (relação homem/mulher igual a 1/5), com idades entre 17 e 59 anos (média 28; mediana 24); dez doentes (83%) tinham menos de 35 anos na altura do diagnóstico (Fig.3).

Todos os doentes eram sintomáticos. Os sintomas incluíram (Fig.4): dor torácica (10 doentes), febre (5), perda de peso (4), cansaço, falta de forças (4), tosse (2), dispneia (2), sudorese nocturna (1) e palpitações (1). O síndrome cava superior surgiu apenas numa doente. A duração dos sintomas antes do diagnóstico variou de 1 semana a 5 meses (mediana 6 semanas).



Fig. 3 – Sexo e idade dos doentes com LDGC esclerosante do mediastino.

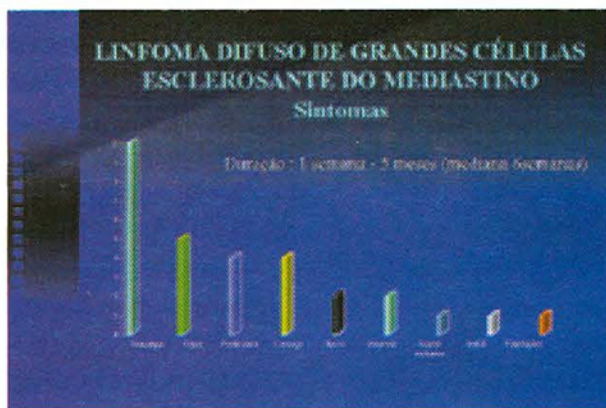


Fig. 4 – Sintomas

As análises de rotina eram irrelevantes à excepção do valor da LDH (Fig.5). Os níveis de LDH estavam elevados em 7 doentes, com valores superiores a 1000 UI/L em 2 e entre 500 e 1000 UI/L nos outros 5. Os níveis de β 2-microglobulina, determinados em 5 doentes, foram normais.

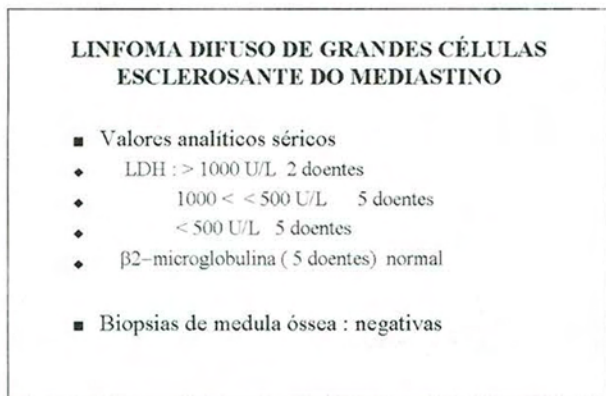


Fig. 5 – Valores analíticos.

A radiografia de tórax (PA e perfil) e a TAC mostraram massas de grandes dimensões, situadas no mediastino anterior (em 5 casos com diâmetros superiores a 19 cm). O tumor invadia frequentemente os grandes vasos (3 casos), o pericárdio (3), a pleura (4) e o pulmão (invasão directa em 3 casos e nódulos pulmonares em outros 2) e a parede torácica (2).

O tumor extendia-se bilateralmente em 2 casos, mais para a direita em 3 e para a esquerda nos outros 7. Eram evidentes em todas as imagens de TAC, áreas de atenuação líquida e necrose. Não havia calcificações. Quatro doentes apresentavam derrame pleural e dois derrames pleural e pericárdico (Figs. 6, 7, 8, 9 e 10).

Em todos os doentes, à excepção de uma com envolvimento hepático, o tumor estava limitado ao tórax.

Três doentes fizeram Ressonâncias Magnéticas para detectar invasão directa dos grandes vasos e/ou obstrução da veia cava superior (Figs.11 e 12). Foram realizadas Cintigrafias com Gálio para avaliar massas residuais após Quimioterapia, ou aquando de suspeita de recidiva. É indispensável para valorizar os dados

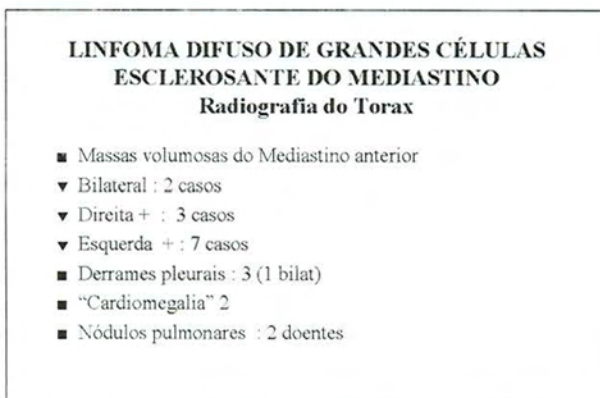


Fig. 6 – Aspectos radiológicos (radiografia simples do tórax)

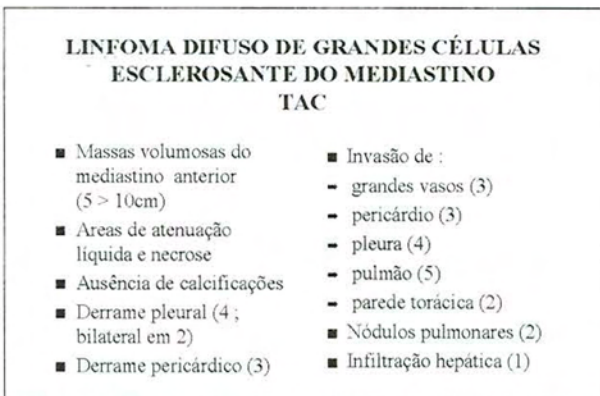


Fig. 7 – Dados da Tomografia Axial Computorizada

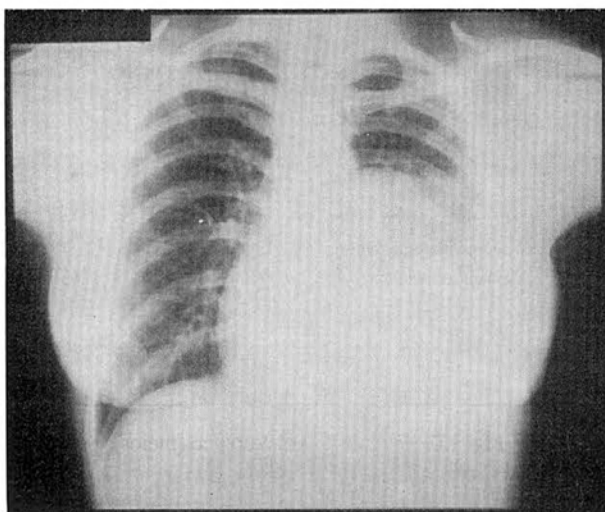


Fig. 8 – Radiografia de tórax, PA e perfil, mostrando massa de grandes dimensões do mediastino anterior, à esquerda e derrame pleural.

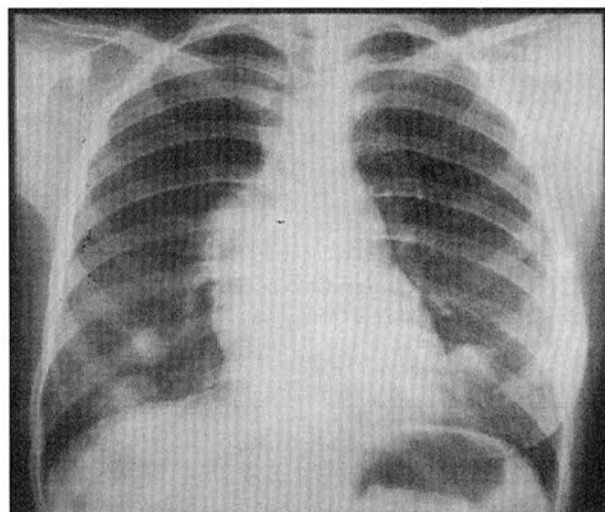


Fig. 9 – Radiografia de tórax PA : tumor do mediastino anterior com nódulos pulmonares secundários.

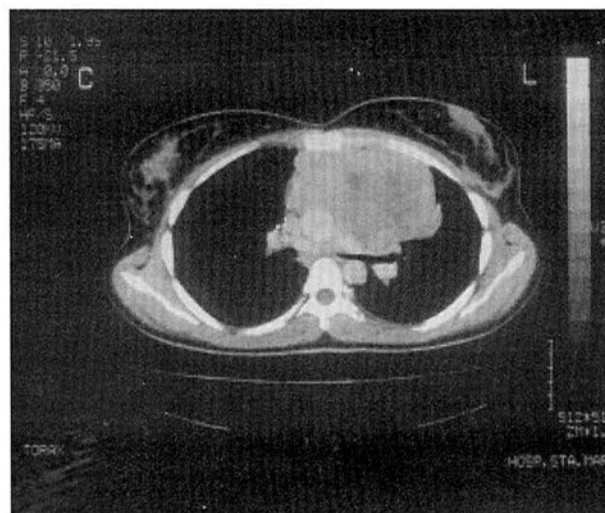


Fig. 10 – TAC torácica : tumor do mediastino anterior com zonas de necrose

obtidos dispôr de uma Cintigrafia pré-terapêutica nestes casos (Fig. 11).

Três doentes foram submetidos a punção-aspirativa transtorácica, mas os resultados citológicos foram inconclusivos (Fig. 13).

Foram realizadas biópsias cirúrgicas por mediastinotomia anterior em 9 doentes (6 à esquerda e 3 à

direita) e por toracotomia lateral nos outros 3 (Figs. 14 e 15). Não houve mortalidade. Numa doente, após toracotomia lateral esquerda, surgiu um quilotorax que foi resolvido por drenagem pleural e quimioterapia (Fig. 16).

O diagnóstico histológico (Fig. 17) de linfoma difuso de grandes células foi feito em lâminas coradas

LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS ESCLEROSANTE DO MEDIASTINO

Ressonância Magnética

Planos axial, sagital e coronal. Imagens ponderadas em T1 & T2.

Áreas de fibrose e necrose.

Avaliação de invasão e de síndrome da VCS (3 doentes)

Cintigrafia com Gálio

- Na apresentação e pós Quimioterapia (avaliação de massa residual)
- Suspeita de recidiva (2 doentes)

Fig. 11 – Dados da Ressonância Magnética e Cintigrafia com Gálio.

LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS ESCLEROSANTE DO MEDIASTINO

Diagnóstico histológico

- BATT : 3 doentes (inconclusiva)
- Biópsia cirúrgica
- ◆ Mediastinotomia anterior : 9
- ◆ Toracotomia lateral : 3

Fig. 13 – Diagnóstico histológico (meios)

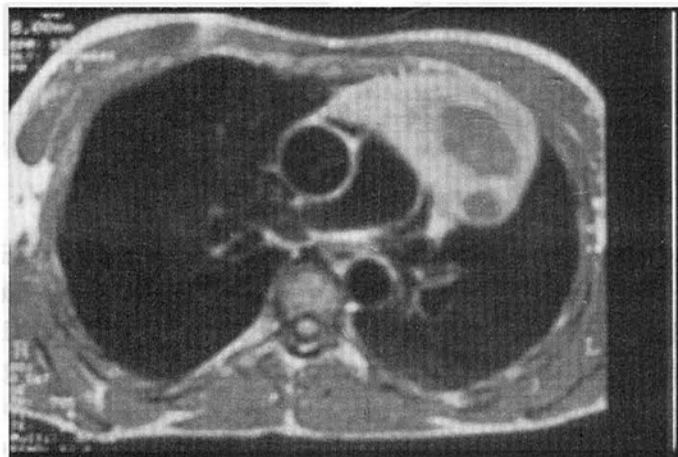
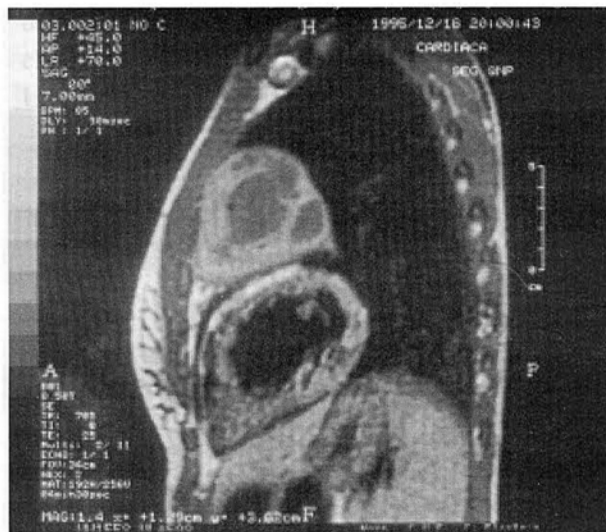


Fig. 12 – Ressonância Magnética do tórax, 3 planos : coronal, sagital e axial (exemplo).

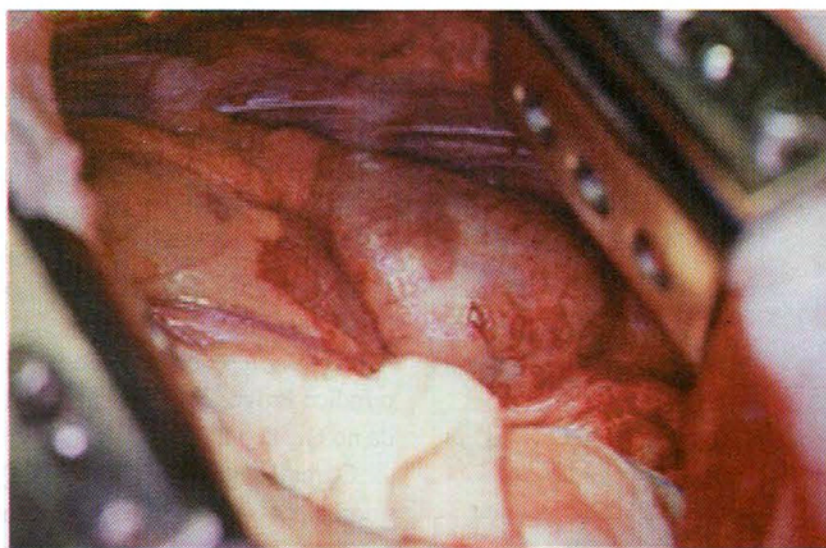


Fig. 14 – Fotografia intra-operatória (toracotomia). Tumor ocupando o timo.



Fig. 15 – Peça operatória aberta do mesmo caso, em que o tumor foi ressecado (timectomia).

pela hematoxilina-eosina a partir dos blocos de parafina das biópsias. As células tumorais eram grandes com citoplasma abundante. Os núcleos eram grandes, vesiculares com nucléolos proeminentes, ou indentados, reniformes, por vezes multilobulados. As células tumorais estavam compartimentadas em ninhos sólidos epitelialiformes, por bandas fibrosas de tecido conjuntivo de espessura variável (Fig.18).

Uma esclerose massiça estava presente quase sempre. A confirmação imuno-histoquímica da natureza linfóide das células neoplásicas e da sua origem B foi obtida em todos os casos (LCA e CD-20 Positivas) (Fig. 19).

Apenas num caso foi possível identificar vestígios de timo no seio do tumor, confirmando a natureza tímica deste linfoma. Num doente foi documentada invasão

LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS ESCLEROSANTE DO MEDIASTINO Complicações cirúrgicas	
Mortalidade :	0
Morbilidade :	1 doente
Quilotorax →	drenagem pleural + QT

Fig. 16 – Complicações cirúrgicas

LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS ESCLEROSANTE DO MEDIASTINO Achados anatomo-patológicos	
• Hematoxilina-eosina :	células grandes, citoplasma abundante, núcleos grandes, nucléolos proeminentes, ou indentados, reniformes, multilobulados. Compartimentação em ninhos sólidos, por bandas de tecido conjuntivo fibroso de espessura variável.
• Imunohistoquímica :	LCA + (natureza linfoide) CD20 + (origem em células B)

Fig. 17 — Achados anatomo-patológicos

pleural e pericárdica e noutro invasão pulmonar.

Os doentes foram estadiados segundo o Sistema Ann Arbor (Fig. 20). O estadiamento baseou-se nas análises laboratoriais de rotina, determinação de LDH e β 2-microglobulina, radiografias de tórax, TAC torácica, abdominal e pélvica, e biópsias da medula óssea (Fig. 21). Um doente foi classificado em estágio I, 10 em estágio II e 1 em estágio IV (disseminação hepática) (Fig. 22).

A classificação em grupos de risco de acordo com o Índice Prognóstico Internacional (IPI)²³ vem referida no Quadro I.

O tratamento inicial (Quadro II) consistiu em Quimioterapia (QT) seguida de Radioterapia (RT) (35 a 45 Gy). Todos os doentes foram submetidos a 5 a 8 ciclos de CHOP*, à exceção de 1 que fez MACOP-B**. A doente em estágio IV não fez radioterapia.

Foi obtida uma remissão completa em 9 doentes (75%) (100% no grupo de baixo risco, 57% no intermédio) (Fig. 23).

Dois doentes com doença progressiva retomaram QT com ESHAP***.

Uma terceira doente com recidiva (Fig.24) foi submetida igualmente a ESHAP e recentemente a um auto-transplante de medula.

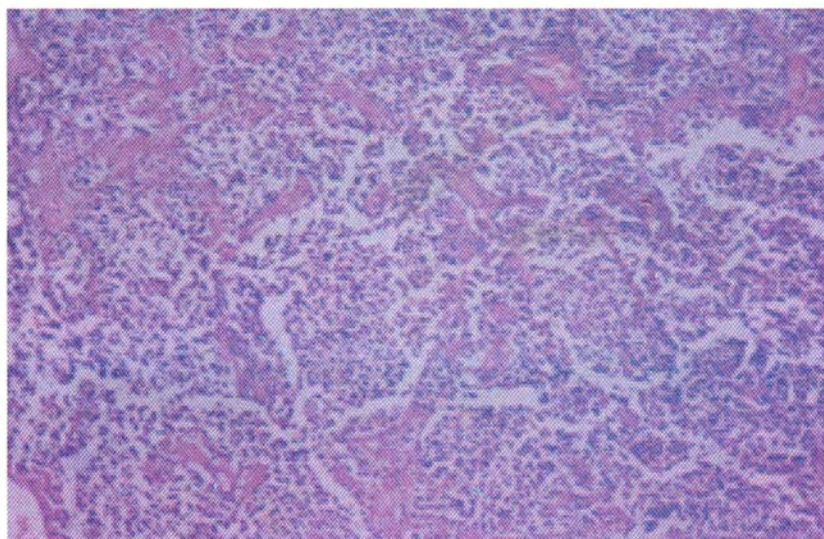


Fig. 18 – Aspecto histológico, hematoxilina-eosina : células grandes, com citoplasma abundante, separadas em ninhos sólidos por bandas de tecido conjuntivo.

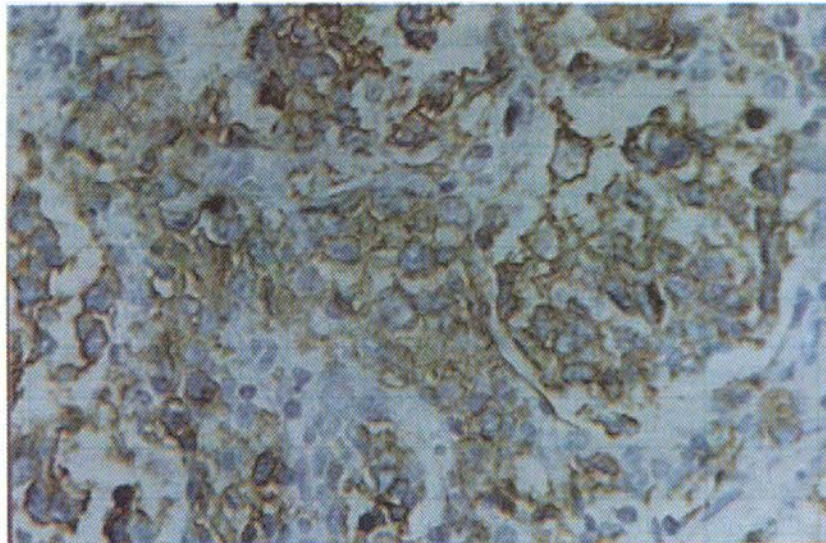


Fig. 19 – Imuno-histoquímica : confirmação de natureza B das células tumorais.

LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS ESCLEROSANTE DO MEDIASTINO

Estadiamento

- Classificação Ann Arbor
- ◆ IPI: Factores de Risco :
 - ◆ Idade > 60 anos
 - ◆ Ann Arbor III - IV
 - ◆ Performance status 2 ou +
 - ◆ LDH > normal
 - ◆ 2 or + localizações extra-nodais da doença
- Categoria de Risco : baixo (0-1N), baixo-intermédio (2N), alto-intermédio (3N), alto (4-5N).

Fig. 20 – Estadiamento e IPI

LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS ESCLEROSANTE DO MEDIASTINO

Exames para Estadiamento

- Análises laboratoriais de rotina
- LDH e $\beta 2$ microglobulina
- Radiografia de Torax
- TAC do Torax, abdomen e pelve
- Biópsia de medula óssea.

Fig. 21 – Exames utilizados no Estadiamento

- * CHOP: Ciclofosfamida 750 mg IV/m²/ dia 1; Adriamicina 50mg IV/m² dia 1.; Vincristina (Oncovin) 2 mg IV dia 1; Prednisona 60 mg PO/ m² dias 1-5.
- ** MACOP-B : Metotrexato (MTX) 400 mg/ m² IV semanas 2, 6 e 10; Leucoverin 15 mg/ m²PO cada 6h x 6 doses, começando 24 h após início de MTX ; Doxorubicina (Adriamicina) 50 mg/ m²IV semanas 1, 3, 5, 7, 9 e 11 ; Ciclofosfamida 350 mg / m² IV semanas 1, 3, 5, 7, 9, 11 ; Vincristina (Oncovin) 1,4 mg/ m² IV semanas 2, 4, 6, 8, 10, 12; Bleomicina 10 U/ m² IV semanas 4,8,12; Prednisona 75 mg/ m²/day PO semanas 11 and 12.
- *** ESHAP : Etoposide 60 mg IV/m² , dias 1-4; Metilprednisolona (Solu-Medrol) 500 mg I V , dias 1-4; Citarabina "alta-dose" 2000 mg/m² dia 5; Platino 25 mg/m², perfusão contínua, dias 1-4.

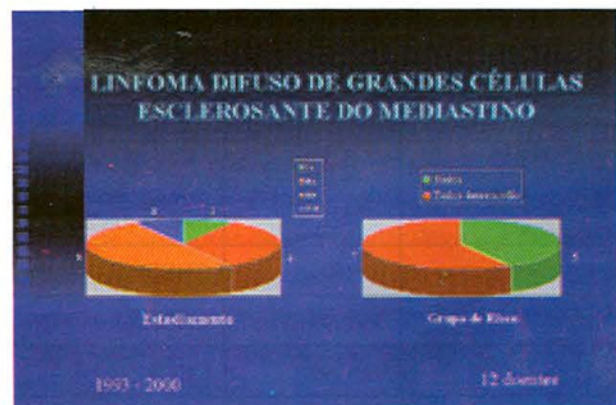


Fig. 22 – Estadiamento e Grupos de risco dos 12 doentes

QUADRO I

Características dos doentes, estadiamento e índice de risco (IPI).

Doente	Sexo	Idade	Estádio	LDH	β 2-microglobulina	Factores de Risco	Grupo de Risco
1	F	22	IIB	588	?	2	Baixo-interméd
2	M	43	IIA	968	?	2	Baixo-interméd
3	M	31	IIB	403	?	2	Baixo-interméd
4	F	22	IIB	N	?	1	Baixo-interméd
5	F	24	IIB	602	2,6	2	Baixo
6	F	59	IIB	1369	2,0	2	Baixo-interméd
7	F	21	IIA	<450	?	0	Baixo
8	F	19	IIA	577	2,4	2	Baixo
9	F	33	IIA	705	?	2	Baixo-interméd
10	F	17	IIB	375	1,48	0	Baixo
11	F	24	IVB	1023	1,55	2	Baixo-interméd
12	F	25	IA	439	?	0	Baixo

Quadro II

Terapêutica e resultados

Doente	Data de diagnóstico	Tratamento	Resposta	Data último <i>follow-up</i>	Resultado
1	09/1993	CHOP + RT	CR	06/1999	RC
2	10/1993	CHOP + (?) RT	CR	05/2000	RC
3	05/1994	CHOP + RT	NR	03/1996	Falecido
4	02/1996	CHOP + RT	CR	8/2000	RC
5	05/1997	CHOP + ESHAP + RT	NR	08/1998	Falecida
6	02/1998	CHOP + RT + ESHAP	NR	12/1998	Falecida
7	09/1998	CHOP + RT	CR	05/2000	RC
8	12/1998	CHOP + RT + ESHAP + Auto-transplante de medula (08/2000)	RC (05/99) Recidiva (03/00)	08/2000	RC
9	01/1999	CHOP + RT	CR	05/2000	RC
10	06/1999	CHOP + RT	CR	05/2000	RC
11	09/1999	CHOP	CR	04/2000	RC
12	02/2000	MACOP-B + RT	CR	08/2000	RC

**LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS
ESCLEROSANTE DO MADIASTINO**
Resultados

- Tratamento : CHOP *(5 a 8 ciclos) + RT (35 a 45 Gy)
 - Remissão completa : 9 doentes (75%)
 - Doença progressiva intratável : 3 doentes
 - Recidiva : 1 doente (ESHAP + autotransplante de medula)
 - Sobrevivência actuarial : 60,8 % aos 2 anos (intervalo de confiança 45-76,6%)
- * MACOP-B 1 pt

Fig. 23 – Tratamento e Resultados

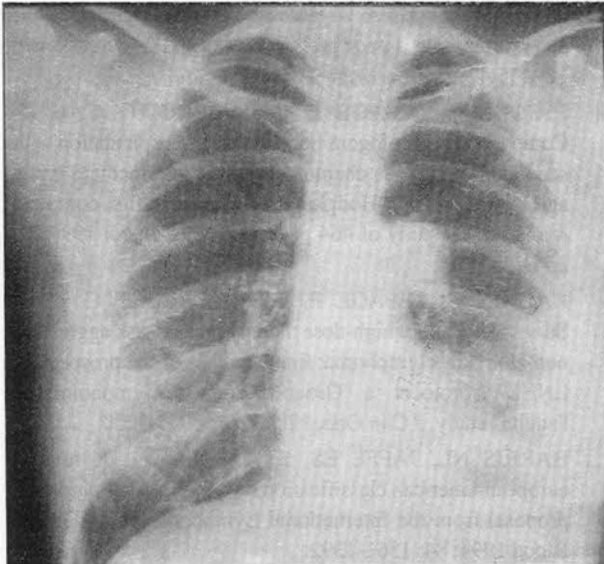


Fig. 24 – Radiografia de tórax PA: recidiva de tumor do mediastino anterior (LDGC esclerosante do mediastino), com invasão pulmonar, à esquerda.

O tempo de *follow-up* variou entre 6 e 79 meses (média 35; mediana 25). A sobrevivência actuarial aos dois anos é de 60,8% (com intervalo de confiança de 45-76,6%).

DISCUSSÃO

O Linfoma B difuso de grandes células esclerosante do mediastino, também conhecido como Linfoma

B do timo, é um subtipo dos Linfomas não Hodgkin difusos de grandes células, reconhecidos pela *European-American Classification of Lymphoid Neoplasms*⁷.

Desde que foram publicados os primeiros artigos nos anos 80, houve numerosas outras referências ao tema mas, apesar disso, os Linfomas esclerosantes do mediastino ainda são considerados um tumor pouco frequente. Representa na nossa experiência 16% dos tumores malignos do mediastino anterior diagnosticados entre 1993 e 2000, mas menos de 3% de todos os tumores do mediastino da nossa série (241 doentes tratados entre 1969 e Junho 2000).

Na maioria dos casos, trata-se de doentes jovens, do sexo feminino (relação mulher/homem de 2-2,5 : 1, sendo na nossa série de 5:1, com 83% de doentes menores de 35 anos). São habitualmente sintomáticos, apresentando-se com queixas atribuíveis ao crescimento rápido da massa.

Apesar de termos encontrado apenas um caso de síndrome cava superior, o aparecimento precoce deste sintoma é considerado típico¹⁵.

Os níveis de LDH podem estar elevados mas uma $\beta 2$ -microglobulina baixa é característica, mesmo na doença de grande volume ("bulky")¹⁰.

O tumor é localmente invasivo, mas na maioria dos casos está limitado ao tórax.

Os aspectos radiológicos e tomodensitométricos são semelhantes aos dos outros tumores invasivos do mediastino anterior (Doença de Hodgkin, Timoma invasivo e Carcinoma do timo, Tumor germinativo)^{18,20}.

É habitual encontrar-se áreas de necrose nas imagens da TAC, mas as calcificações estão ausentes, pelo menos nos nossos casos. Idade e sexo do doente podem ser úteis no diagnóstico diferencial.

A citologia do material colhido por punção aspirativa pode dar falsos negativos ou um diagnóstico errado de carcinoma espino-celular devido à distorção causada pela esclerose.

Os fragmentos de biópsia devem assim ser obtidos cirurgicamente (mediastinotomia anterior, VATS, ou mesmo toracotomia).

Histologicamente, este Linfoma é um Linfoma

difuso de grandes células e imuno-histologicamente, um Linfoma B (CD20 positivo¹⁶). A localização da doença e a presença de vestígios de timo incluindo corpúsculos de Hassal favorecem a origem deste linfoma a partir dos linfócitos B nativos do timo.

O Linfoma de grandes células B esclerosante do mediastino tem sido associado por alguns autores a um mau prognóstico (sobrevivência de 50% aos 2 anos, segundo Haioun C⁴).

A administração de CHOP é a forma convencional de QT e os regimes de terceira geração têm demonstrado sobrevivências semelhantes e maior toxicidade. Algumas instituições, contudo, referem resultados favoráveis após QT de alta dose na primeira remissão e auto-transplante de medula nos doentes considerados em alto risco de recidiva²¹. Mas, apesar desta terapêutica poder ser administrada com segurança, a melhoria potencial dos resultados parece ser relativamente pequena (sobrevivência livre de doença aos 3 anos entre 55 e 65%⁵).

Recentemente, foi publicada a análise final com um *follow-up* mediano de 8 anos, de um estudo randomizado, comparando Quimioterapia sequencial de consolidação com QT de altas doses (HDT) em doentes com Linfomas não Hodgkin agressivos. 236 doentes, classificados retrospectivamente nos grupos de risco alto/intermédio e alto, de acordo com o IPI ajustado à idade, foram randomizados. A sobrevivência aos 8 anos foi significativamente superior no braço HDT comparada com a da QT sequencial (64% contra 49%). Este estudo contudo, refere-se a todos os Linfomas não Hodgkin e não apenas ao Linfoma B esclerosante do mediastino.

Os nossos doentes foram classificados nos grupos de risco baixo e intermédio, de acordo com o IPI. Foram submetidos a Quimioterapia convencional (resposta completa em 75% dos casos) e Radioterapia. Na doença recidivada ou progressiva, foi-lhes oferecido um regime de segunda linha (ESHAP) com auto-transplante medular (num caso). A sobrevivência actuarial é de 61% aos 2 anos.

Estes resultados não se afastam muito dos referidos por outros autores e na nossa opinião, o prognós-

tico desta forma de Linfoma é provavelmente melhor do que o dos outros Linfomas não Hodgkin.

BIBLIOGRAFIA

1. ADDIS BJ, ISAACSON PG. Large cell lymphoma of the mediastinum: a B-cell tumour of probable thymic origin. *Histopathology* 1986; 10: 379-390.
2. AISENBERG AC. Primary large cell lymphoma of the mediastinum. *Sem Oncol* 1999; 26: 251-258.
3. DAVIS RE, DORFMAN RF, WARNKE RA. Primary large-cell lymphoma of the thymus : a diffuse B-cell neoplasm presenting as primary mediastinal lymphoma. *Hum Pathol* 1990; 21: 1262-1268.
4. HAIOUN C, GAULARD PH, ROUDOT-THORAVALL F et al. Mediastinal diffuse large-cell lymphoma with sclerosis : a condition with a poor prognosis. *Am J Clin Oncol* 1989; 12: 425-429.
5. HAIOUN C, LEPAGE E, GISSELBRECHT C, et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation with sequential high-dose chemotherapy for intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma in first complete remission : a study of 464 patients. *J Clin Oncol* 1994;12: 2543-2551.
6. HAIOUN C, LEPAGE E, GISSELBRECHT C, et al. Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol - a "Groupe d'Etude des lymphomes de l'adulte" study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3025-3030.
7. HARRIS NL, JAFFE ES, STEIN H et al. A revised european-american classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-1392.
8. LAMARRE L, JACOBSON JO, AISENBERG AC et al. Primary large cell lymphoma of the mediastinum. A histologic and immunophenotypic study of 29 cases. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 730-739.
9. LAZZARINO M, ORLANDI E, PAULLI M et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma with sclerosis. An aggressive tumor with distinctive clinical and pathologic features. *J Clin Oncol* 1993; 11:2306-2313.
10. LAZZARINO M, ORLANDI E, PAULLI M et al. A low beta 2 microglobulin level despite bulky tumor is a characteristic feature of primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma : implications for serologic staging. *Eur J Haematol* 1996; 57: 331-333.
11. LAZZARINO M, ORLANDI E, PAULLI M et al. Treatment outcome and prognostic factors for primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma : a multicenter study of 106 patients. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1646-1653.

LINFOMA B DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS ESCLEROSANTE DO MEDIASTINO/
M.TERESA MAGALHÃES GODINHO, JOÃO PAULO FERNANDES, MADALENA RAMOS,
EMÍLIO MOREIRA, FRANCISCO FÉLIX

12. LEVITT LJ, AISENBERG AC, HARRIS NL et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the mediastinum. *Cancer* 1982; 50: 2486-2492.
13. LICHTENSTEIN AK, LEVINE A, TAYLOR CR et al. Primary mediastinal lymphoma in adults. *Am J Med* 1980; 68:509-514.
14. MENESTRINA F, CHILOSI M, BONETTI F et al. Mediastinal large-cell lymphoma of B-type with sclerosis:histopathological and immunohistochemical study of eight cases. *Histopathology* 1986; 10: 589-600.
15. MILLER JB, VARIAKOJIS D, BITRAN JD et al. Diffuse Histiocytic Lymphoma With Sclerosis. A Clinicopathologic Entity Frequently Causing Superior Vena Cava Obstruction. *Cancer* 1981; 47: 748-756.
16. PAULLI M, STRATER J, GIANELLI U et al. Mediastinal B-cell lymphoma : a study of its histomorphologic spectrum based on 109 cases. *Hum Pathol* 1999; 30: 178-187.
17. PERRONE T, FRIZZERA G, ROSAI J. Mediastinal diffuse large cell Lymphoma with sclerosis. A clinicopathologic study of 60 cases. *Am J Surg Pathol* 1986; 10:176-191.
18. SHAFFER K, SMITH D, KAPLAN W et al. Primary mediastinal large B-cell Lymphoma: radiologic findings at presentation. *AJR* 1996; 167: 425-430.
19. SILVERMAN JF, RAAB SS, PARK HK. Fine-needle aspiration cytology of primary large-cell lymphoma of the mediastinum: cytomorphologic findings with potential pitfalls in diagnosis. *Diagn Cytopathol* 1993; 9: 209-214.
20. SMITH D, SHAFFER K, KIRN D et al. Mediastinal large-cell lymphoma : prognostic significance of CT findings at presentation and after treatment. *Oncology* 1998; 55: 284-288.
21. STAHEL RA, JOST LM, DOMMAN-SCHERRER C et al. A prospective study of risk-adapted therapy for large cell non-Hodgkin's lymphoma with VACOP-B followed by high-dose CBV and autologous progenitor cell transplantation for high-risk patients in remission. *Br J Haematol* 1999; 104:763-769.
22. SUSTER S. Primary large-cell lymphomas of the mediastinum. *Sem Diagn Pathol* 1999; 16: 51-64.
23. THE INTERNATIONAL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA PROGNOSTIC FACTORS PROJECT. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-994.